

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
BIOLOŠKI ODSJEK

**PSIHONEUROIMUNOLOGIJA DEPRESIVNOG
POREMEĆAJA: MEHANIZMI I KLINIČKE IMPLIKACIJE**

**PSYCHONEUROIMMUNOLOGY OF DEPRESSIVE
DISORDER: MECHANISMS AND CLINICAL
IMPLICATIONS**

SEMINARSKI RAD

Saša Petrović

Preddiplomski studij molekularne biologije
(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentorica: Dr. sc. Julija Erhardt

Zagreb, 2010.

SADRŽAJ

UVOD	3
DEPRESIJA	4
IMUNOLOŠKE PROMJENE U DEPRESIJI	5
ANTIDEPRESIVI.....	7
Utjecaj antidepresiva na imunološki sustav	8
CITOKINI I DEPRESIJA.....	9
Porijeklo perifernih citokina	9
Indukcija bolesti	10
Neuralni prijenos citokinske poruke	11
Humoralni prijenos citokinske poruke	12
Patofiziološki učinak citokina u mozgu	13
LITERATURA	16
SAŽETAK	17
SUMMARY	18

UVOD

Poznato je da u prirodnim znanostima ne možemo strogo razdijeliti pojedine grane. Sve su međusobno isprepletene te postoji stalna izmjena informacija, koja omogućava napredak. Psihoneuroimunologija primjer je interdisciplinarne znanosti koja ujedinjuje psihologiju, neuroznanost, endokrinologiju i imunologiju. Zahvaljujući tome moguće je promatrati interakciju pojedinih sustava te njihov utjecaj na homeostazu cjelokupnog organizma, zdravlje i bolesti poput depresije.

Dva saznanja otvorila su vrata proučavanju međusobnog utjecaja imunološkog sustava te depresivnog poremećaja. Prvo je da limfociti imaju receptore za neurotransmitere, neuropeptide i hormone te da u aktiviranom stanju mogu proizvoditi iste. Drugo je da neuroni imaju receptore za glasničke molekule imunološkog sustava te da te molekule (citokine) mogu otpuštati i same stanice neuroendokrinog sustava.

U ovom radu sažeto je predstavljena depresija kao psihološki poremećaj, njen utjecaj na smanjenje urođene i stečene imunosti te utjecaj citokinskih abnormalnosti na središnji živčani sustav, koje pridonose patofiziologiji poremećaja.

DEPRESIJA

Depresija je složen poremećaj, koji uzima sve više maha u današnjem svijetu. Moguće je da povećanoj učestalosti pridonosi suvremeni način života, no ne treba se zavaravati – depresija je prisutna u povijesti čovječanstva otkad i ljudska svijest. Epidemiološka istraživanja govore da 3-4% populacije boluje od težih, a 1,5-2% od blažih oblika depresije. Žene češće oboljevaju od muškaraca u odnosu 2:1. Osnovna obilježja depresije su bezvoljno raspoloženje, žalost i beznade, gubitak osjećaja zadovoljstva, snage i energije te javljanje osjećaja neopravdanog straha (anksioznosti). Javljaju se i problemi kod spavanja i apetita, promjene mišljenja te suicidalne misli. Također je ustanovljeno da depresivni pacijenti oboljeli od neke druge bolesti pokazuju duplo veći mortalitet od nedeprisivnih pacijenata (www.plivazdravlje.hr/centar/210/). Iz toga je jasno koliko depresija utječe na život pojedinca. Uzmemo li u obzir predviđanja Svjetske zdravstvene organizacije da će do 2020. godine depresija biti najčešća bolest u svijetu, jasno je da je potrebno proširiti znanje o terapiji i biološkoj podlozi same bolesti (Holmes, 2006).

Od mnogih podjela depresije (unipolarni i bipolarni poremećaj, nepsihotična i psihotična depresija, itd.) iz biološke perspektive možda je najzanimljivija podjela na endogenu i reaktivnu depresiju. Za endogene depresije drži se da su biološkog podrijetla, te se mogućim uzrocima smatraju genetska predispozicija odnosno nasljednost, kao i poremećaj neurotransmiterskih sustava u mozgu. Reaktivne depresije predstavljaju reakcije na životne probleme i stresne situacije kao što su smrt bliske osobe, razvod braka, gubitak posla i slično, samo što su depresivna stanja jače izražena i traju duže od tuge u svakodnevnom životu (www.plivazdravlje.hr/centar/210/).

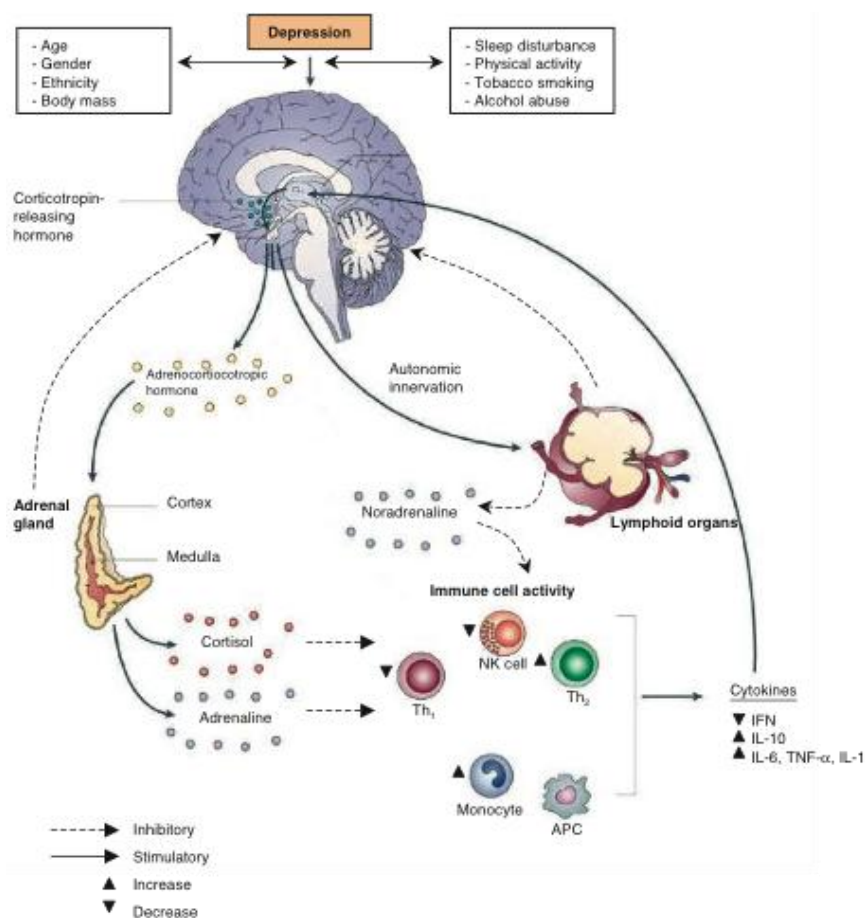
Kod oboljelih, čak i kad se radi o manje opasnim bakterijskim i virusnim infekcijama, često se javlja tzv. bolesničko ponašanje nalik na depresiju. Kako se radi o čestim simptomima, poput iscrpljenosti, umora i smanjenog apetita, bili su tumačeni kao jednostavna reakcija na patogene. Međutim danas je poznato kako su psihološke i bihevioralne komponente bolesti odraz složene interakcije neuroendokrinog i imunološkog sustava (Ader, 2007).

IMUNOLOŠKE PROMJENE U DEPRESIJI

Kod pacijenata s depresivnim poremećajem ustanovljen je čitav niz promjena u imunološkim parametrima, što je povezano s ponašanjem oboljelog. U pozadini tih promjena leže složeni biološki mehanizmi.

Jedno od prvih zapažanja bila je promjena u ukupnom broju bijelih krvnih stanica te u brojevima i postocima neutrofila i limfocita kod oboljelih od depresije, dok promjene u broju monocita nisu konzistentno zabilježene. Metodom fenotip-specifičnih markera stanične površine brojčano su određene podvrste limfocita te je ustanovljeno da je depresija negativno povezana s postotkom limfocita (B-stanice, T-stanice, T pomoćničke stanice i T supresorske/citotoksične stanice). Istraživana je i aktivnost NK-stanica te je većinom dobiveno da je aktivnost smanjena u oboljelih od depresije. No to je uočeno primarno kod muških pacijenata, dok u nekim istraživanjima nije uopće primijećena promjena u aktivnosti NK-stanica tijekom depresije. Promatrajući više studija napravljenih tijekom posljednjih dvadesetak godina upitno je mogu li se ustanoviti konzistentne promjene u broju cirkulirajućih B-, T- i NK-stanica kod depresivnih pacijenata.

Za određivanje razine aktivnosti i funkcioniranja imunološkog sustava pacijenata većina se istraživanja oslanjala na metode nespecifične mitogen-inducirane proliferacije limfocita, mitogen-stimulirane produkcije citokina te NK-citotoksičnosti. Ustanovljeno je da postoji veza između smanjenog proliferativnog odgovora limfocita na tri nespecifična mitogena - fitohemaglutinin (PHA), konkanavalin-A (Con A) te korovski mitogenik (PWM). Promatranjem navedenih i drugih parametara poput razine citokina i drugih upalnih markera jasno je da postoje individualne razlike te genetičke i metaboličke varijacije u ekspresiji proinflamatornih citokina, koji mogu potaknuti razvoj depresije. Također se ne smiju zanemariti ponašanje i navike pojedinca, poput pušenja, konzumacije alkohola te razine fizičke aktivnosti, kao ni demografski faktori (dob, spol, etnička pripadnost, težina), koji isto imaju utjecaj na neuroendokrini sustav. Model modulacije aktivnosti imunoloških stanica može se vidjeti na Slici 1. (Ader 2007).



Slika 1. Model depresijom modularane aktivnosti imunskih stanica. Prikazane su kliničke varijable, mehanizmi ponašanja i elementi neuroendokrinog sustava koji sudjeluju u promjenama u imunološkom sustavu kod depresivnih pacijenata. Depresija rezultira otpuštanjem kortikotropin-otpuštajućeg hormona, koji aktivira os hipotalamusa, hipofize i nadbubrežne žlijezde (HPA os) te os simpatičkog sustava i srži nadbubrežne žlijezde. Proizvodnja hormona nadbubrežne žlijezde potiče lučenje glukokortikoida. Autonomna aktivacija potiče srž nadbubrežne žlijezde na proizvodnju adrenalina i simpatičko neuralno otpuštanje noradrenalina iz limofidnih organa. Može se vidjeti pad/porast u broju određenih stanica te količini citokina. Citokini imaju dvosmjerni učinak i mogu modularati aktivnost hipotalamusa te na taj način inducirati promjene u ponašanju (Ader 2007).

ANTIDEPRESIVI

Antidepresive možemo podijeliti u nekoliko skupina s obzirom na način djelovanja:

- **Neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina** su antidepresivi koji neselektivno blokiraju ponovnu pohranu neurotransmitera noradrenalina, serotonina i dopamina te tako povećavaju njihovu koncentraciju na spojevima živčanih stanica. U ovu skupinu ubrajaju se lijekovi kao što su klomipramin, amitriptilin i drugi.
- **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina** blokiraju pohranu serotonina, a na druge neurotransmitterske sustave djeluju slabo ili ne djeluju uopće. Ova skupina lijekova nastala je na temelju poznavanja biokemijskog mehanizma djelovanja starijih antidepresiva i ciljano je dizajnirana kako bi se dobilo djelovanje isključivo na serotoninški sustav. U ovu skupinu lijekova ubrajaju se paroksetin, sertralin, citalopram, fluoksetin i fluvoksamin.
- **Neselektivni inhibitori monoaminooksidaze** blokiraju enzim monoaminooksidazu (MAO) koji razgrađuje neurotransmitere. Posljedica je povećanje koncentracije neurotransmitera u mozgu. Prva generacija ovih lijekova može imati opasne nuspojave. Istovremenim uzimanjem tih lijekova i hrane koja sadrži mnogo tvari zvane tiramin (primjerice fermentirani sirevi i pivo) može nastati iznenadni, smrtonosni porast krvnog tlaka.
- **Selektivni inhibitori monoaminooksidaze tipa A**, npr. moklobemid, zamijenili su prvu generaciju inhibitora monoaminooksidaze.
- **Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina** su skupina najnovijih antidepresiva, koji se ujedno zovu i dualni antidepresivi, zbog mehanizma djelovanja na selektivnu inhibiciju ponovne pohrane više neurotransmitera. Predstavnik ove skupine je venlafaksin, koji je prototip selektivnog inhibitora ponovne pohrane serotonina, noradrenalina, a u smanjenoj mjeri i dopamina, ali bez blokade alfa 1, kolinergičkih i histaminskih receptora (www.plivazdravlje.hr/centar/210/).

Utjecaj antidepresiva na imunološki sustav

Istraživanja utjecaja antidepresiva na staničnu imunost pokazala su da tijekom terapije tricikličkim antidepresivima te fluoksetinom uz ublažavanje simptoma depresije dolazi i do povećanja broja NK stanica. Tretmani nortrilenom i alprazolamom uzrokovala su smanjen broj cirkulirajućih limfocita te smanjen proliferativni odgovor na određene mitogene.

Utjecaj antidepresiva na proupalne citokine, npr. IL- β , TNF i IL-6, je smanjivanje njihovog broja. Specifični mehanizmi nisu još u potpunosti razjašnjeni, no zna se da antidepresivi modificiraju ekspresiju glukokortikoida i njihovih receptora, limitiraju sintezu prostaglandina i dušikovod oksida, što pridonosi proupalnim efektima i utječe na međustanične glasničke puteve s utjecajem na proupalne citokine.

Promatranjem ravnoteže proizvodnje citokina Th1 i Th2 ustanovljeno je da antidepresivi smanjuju ekspresiju proinflamatornih citokina i induciraju pomak prema ekspresiji Th2 citokina (Ader, 2007).

CITOKINI I DEPRESIJA

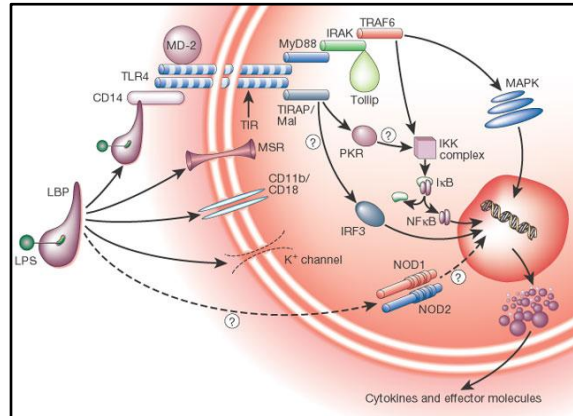
Citokini su glikoproteini male molekularne mase (15-25 kDa) koji posreduju pri djelovanju jedne stanice na drugu, tj. u međustaničnoj komunikaciji. Luče ih mnogobrojne stanice u organizmu, no uglavnom imunosne i upalne stanice. U nekim slučajevima ostaju vezani na membranu stanice koja ih luči ili mogu djelovati autokrino. Također imaju i parakrino djelovanje na različite vrste stanica, ali najčešće se radi o lokalnom djelovanju kratkog trajanja. Manji broj citokina luči se u krv i djeluje na udaljena tkiva, neki u fiziološkim, a neki u patološkim stanjima poput bakterijske sepse ili malignih tumora. Za razliku od hormona i čimbenika rasta, citokini se uglavnom luče tek nakon poticaja. Imaju važnu ulogu u održavanju homeostaze organizma djelovanjem na procese aktivacije, proliferacije i diferencijacije stanica, regulacijom upalnih procesa ili pak inhibicijom staničnog rasta i citotoksičnim djelovanjem (Andreis, 2004).

Danas postoji mnogo dokaza kako mozak prepoznaje citokine kao molekularne signale bolesti, a putevi kojima dolazi do depresije i bolesničkog ponašanja sve su bolje poznati. Mehanizmi koji posreduju promjenama u ponašanju uzrokovanim periferno otpuštenim citokinima razjašnjeni su u posljednjih petnaest godina. IL-1 i drugi citokini djeluju na mozak preko dvaju glavnih komunikacijskih puteva: (1) neuralni put, kojeg primarno čine aferentni neuroni, koji inerviraju tijelo na mjestu infekcije te (2) humoralni put, koji uključuje proizvodnju proinflamatornih citokina fagocita u cirkumventrikularnim organima te koroidnom pleksusu (Dantzer, 2009).

Porijeklo perifernih citokina

Infektivni mikroorganizmi pri ulasku u tijelo domaćina dolaze u dodir s prvom linijom obrane organizma - monocitima (tkivni makrofagi) i Kupfferovim stanicama jetre. Na njihovoj površini potoje TLR receptori, koji prepoznaju primjerice lipopolisaharide (LPS) gram-negativnih bakterija (Slika 2.) ili peptidoglikan gram-pozitivnih bakterija. Vezanje tih receptora s antigenom rezultira lučenjem proupalnih citokina, IL-1 α i IL-1 β . Oni mogu inducirati vlastitu ili sintezu drugih citokina

potenciranjem djelovanja pomoću TNF- α i IL-6 ili antagoniziranjem protuupalnim citokinima poput IL-10 (Dantzer, 2009).



Slika 2. Interakcija LPS i TLR koja nakon složene kaskade reakcija rezultira otpuštanjem citokina i efektorskih molekula (preuzeto s www.nature.com/nature/journal/v420/n6917/fig_tab/nature01326_F1.html).

Indukcija bolesti

Perifernim unošenjem induktora citokina (npr. LPS) ili samih citokina (IL-1 β , TNF- α) dolazi do pojave svih nespecifičnih simptoma bolesti, uključujući povišenu temperaturu, aktivaciju HPA-osi, smanjeni apetit te povlačenje iz fizičkog i socijalnog okruženja. Proupalni citokini utječu na središnji živčani sustav, uzrokujući time fiziološke te promjene u ponašanju pojedinca.

Utjecaj citokina može se lijepo objasniti na primjeru povišene tjelesne temperature, koja je kontrolirana temperaturno-senzitivnim neuronima u preoptičkom hipotalamusu. Na njih mogu djelovati pirogeni citokini poput IL-1 β i IL-6. Na isti način IL-1 β djeluje na paraventrikularnu jezgru hipotalamusa, gdje neuroni sadrže kortikotropin otpuštajući hormon (CRH). CRH se otpušta u krv, što dovodi do otpuštanja kortikotropina iz hipofize, koji u konačnici potiče otpuštanje glukokortikoida iz kore nadbubrežne žlijezde.

Kad promatramo djelovanje IL-1 β na središnji živčani sustav, postavlja se pitanje na koji način citokini proizvedeni na periferiji signaliziraju mozgu. IL-1 β je, poput drugih

proinflammatory citokina, hidrofilni peptid koji ne može proći kroz krvno-moždanu barijeru. Isto tako poznato je da citokini uglavnom djeluju na malim udaljenostima, odnosno autokrino i parakrino, a ne hormonski. Stoga su predloženi modeli signaliziranja poput indukcije prostaglandina u dijelovima mozga bez krvno-moždane barijere te postojanja specifičnih transportera (Dantzer, 2009).

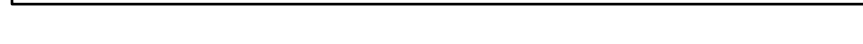
Neuralni prijenos citokinske poruke

Hipoteza o indirektnom djelovanju citokina na središnji živčani sustav aktivacijom aferentnih živaca temelji se na činjenici da dva osnovna znaka upale, toplina i bol, zahtijevaju senzorno procesiranje, što upućuje na to da upalni medijatori oslobođeni na mjestu ozljede ili infekcije na neki način šalju signale mozgu. Kad se LPS ili citokini injiciraju u trbušnu šupljinu, dolazi do upale peritoneuma. Makrofagi i dendritičke stanice smješteni na ograncima živca vagusa ekspimiraju TLR receptore koji prepoznaju LPS. Kao odgovor na to dolazi do produkcije IL-1 β , koji stimulira aktivnost senzornih neurona preko njihovih IL-1 β receptora. U drugim dijelovima tijela signal se prenosi drugim aferentnim živcima pa primjerice kod upale uzrokovane karijesom do porasta temperature dolazi do preko glosofaringalnog živca.

Neuralni put prijenosa signala nije jednako važan za sve komponente bolesničkog ponašanja. Pokazano je da vagotomizirani štakori ne pokazuju promjene u ponašanju karakteristične za bolest, dok svejedno dolazi do porasta temperature. Iz toga je zaključeno da je neuralni prijenos važniji za razvoj bolesničkog ponašanja nego za aktivaciju HPA osi i povišenje temperature uzrokovane citokinima, te da očito postoje i drugi, paralelni putevi komunikacije (Dantzer, 2009).

Humoralni prijenos citokinske poruke

Uz relativno brzi, neuralni put komunikacije imunološkog sustava i mozga, postoji i sporiji put. Taj se put temelji na utjecaju molekularnih uzoraka patogena



Patofiziološki učinak citokina u mozgu

Kad signali citokina dođu do mozga jednim od tri načina - kroz propusne dijelove krvno-moždane barijere, aktivnim transportom ili aktivacijom vagalnih aferentnih živaca - citokinska mreža unutar mozga može amplificirati i pretvoriti te signale u one koji mogu reagirati s patofiziološkim putevima za koje je poznato da su uključeni u razvoj depresije. Mehanizmi kojima citokini pridonose razvoju depresije uključuju neuroendokrine efekte, promjene u funkciji neurotransmitera i utjecaj na aktivnost, odnosno funkciju neurona (Ader, 2007).

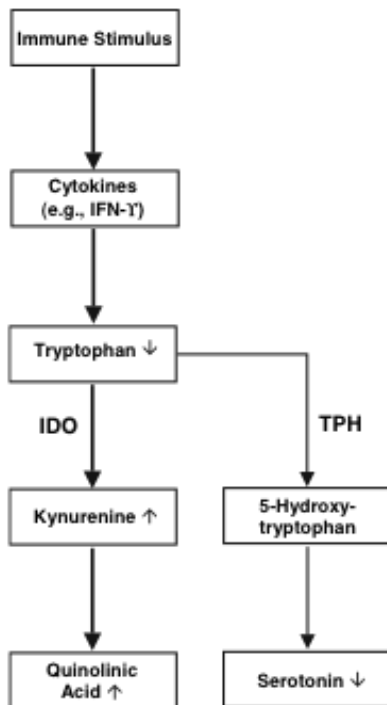
1. Neuroendokrini efekti

HPA-os i imunološki sustav komuniciraju preko složenih inhibitornih i ekscitacijskih petlji te mehanizama povratne sprege. U normalnim uvjetima aktivaciju imunološkog sustava pod kontrolom drže inhibitorni elementi poput glukokortikoida i protuupalnih citokina. No kad dođe do neravnoteže između HPA i imunološke osi, može se dogoditi da imunološki odgovor postane neprikladan antigenskom poticaju, odnosno javlja se kronična imunološka reakcija, koju prate simptomi bolesti. Stalna aktiviranost neuroendokrinog i imunološkog sustava pogoduje razvoju depresije. Jedan od glavnih načina na koji citokini pridonose razvoju depresivnog poremećaja je povećanje izlučivanja CRH te aktivacija HPA-osi, što je opisano ranije.

Citokini na neuroendokrini sustav mogu utjecati i modifikacijom glukokortikoidnih receptora (GR) te na taj način pridonijeti razvoju depresije. Inflamatorni i imunoregulatorni citokini mijenjaju funkciju GR na više načina, uključujući njihovu ekspresiju, fosforilirano stanje, translokaciju, interakcije s drugim proteinima te afinitet prema DNA. Jedan od primjera je sposobnost citokina da induciraju pojavu inaktivnog beta oblika GR, koji smanjuje aktivnost aktivnog alfa oblika kompetirajući za vezanje liganda (Ader, 2007).

2. Utjecaj na funkciju neurotransmitera

Kod ljudi i životinja citokini imaju snažan utjecaj na metabolizam neurotransmitera u mozgu. Njihov učinak posebno je izražen kod neurotransmisije serotonina i dopamina.



Slika 4. Utjecaj imunološke aktivacije na metabolizam triptofana (Ader, 2007).

Mnogo je dokaza da kod depresije postoje abnormalnosti u funkciji serotonina. Naime citokini utječu na metabolizam i aktivnost serotonina te je kod oboljelih od depresije u serumu i plazmi primijećen manjak triptofana, primarnog prekursora serotonina. Istraživanjem terapije IFN- α ustanovljeno je da razgradnja triptofana prvenstveno utječe na raspoloženje i kognitivne sposobnosti, u što je uključena i depresija, dok s neurovegetativim i somatskim simptomima (zamor, bol, usporenost) nema veze.

Dodatni dokaz o povezanosti depresije i serotonina je citokinima inducirana proizvodnja enzima indolamin-2,3-dioksigenaze (IDO). IDO katalizira limitirajući korak u sintezi triptofana, u kojem se ta aminokiselina prevodi u kinurenin te kvinoliničnu kiselinu (Slika 4.). Na taj način troši se triptofan potreban za sintezu serotonina. IDO te produkti njegove enzimatske aktivnosti pronađeni su u povećanoj količini kod životinja inokuliranih LPS-om i Calmette-Guerin bacilom (BCG) te kod ljudi koji su razvili depresiju nakon tretmana IFN- α , što podupire hipotezu o važnosti IDO-a u patofiziologiji depresije inducirane citokinima.

Dopamin je neurotransmitter uključen u mnoge funkcije mozga, uključujući motornu regulaciju, ovisničko ponašanje i neke psihijatrijske poremećaje poput depresije. S obzirom na simptome nalik onima kod disfunkcije dopamina (npr. Parkinsonova bolest) koje izaziva citokinska terapija, brzo se otkrilo kako citokini mogu djelovati na funkciju dopamina. To su potvrdili pokusi s levadopom, lijekom uobičajenim kod tretiranja

Parkinsonove bolesti, te je ustanovljeno da levadopa značajno ublažava neke od nuspojava terapije INF- α . Zanimljivo je da su i PET skenovi pokazali kako je reapsorpcija dopamina u lijevoj kaudatnoj jezgri značajno smanjena kod psihomotorički uspoređenih pacijenata u usporedbi sa zdravim kontrolama. Ta saznanja podržavaju hipotezu da psihomotorno usporavanje i anhedonija, dva neurovegetativna simptoma inducirana INF- α , mogu biti uzrokovana smanjenom sinaptičkom funkcijom dopamina.

Osim na neurotransmitere i neuroendokrino, citokini mogu izmijeniti i više, kognitivne funkcije mozga poput fundamentalnog obrađivanja informacija. Djelujući na određene dijelove mozga uzrokuju veću osjetljivost prema konfliktima te osjećaj ugroženosti pa se u mozgu javlja signal za opasnost. Takve promjene u aktivnosti mozga i bitnim kognitivnim procesima izazivaju pretjeran odgovor na negativne efekte iz okoline, što pogoduje nastanku poremećaja raspoloženja, kao i depresije (Ader, 2007).

LITERATURA

Ader R., 2007. Psychoneuroimmunology of Depressive Disorder: Mechanisms and Clinical Implications. U: Psychoneuroimmunology. Elsevier Academic Press, Burlington, pp. 509-530.

Andreis I., 2004. Citokini i kemokini. U: Imunologija. Medicinska naklada, Zagreb, pp. 123

Dantzer R., 2009. Cytokine, Sickness Behaviour and Depression. *Immunol Allergy Clin North Am.* **29**, 247-264.

Holmes J., 2006. Depresija. Naklada Jesenski i Turk, Zagreb, pp. 7-35.

www.nature.com/nature/journal/v420/n6917/fig_tab/nature01326_F1.html

www.plivazdravlje.hr/centar/210/

SAŽETAK

Depresija je ozbiljna bolest od koje svakim danom oboljeva sve više ljudi. Osim utjecaja na imunološki sustav, depresija pridonosi i patofiziologiji bolesti. Antidepresivi djeluju pretežno na razini reapsorpcije neurotransmitera, no utječu i na stanice imunološkog sustava, što je potrebno još detaljnije istražiti. Mozak prepoznaje citokine kao signal infekcije ili ozljede bolesti te odgovara prikladnom reakcijom, no u slučaju neravnoteže neuroendokrinog i imunološkog sustava može doći do indukcije promjena u ponašanju te razvoja depresije.

SUMMARY

Depression is a serious disease which takes toll on more people every day. Besides the impact on the immune system, depression contributes to the pathophysiology of the disease. Antidepressants act primarily on the level of the uptake of the neurotransmitter, but also affect the cells of the immune system, what needs more detailed research. The brain recognizes cytokines as a sign of the infection or injury, and it reacts appropriately to that, but in case of imbalance of the neuroendocrine and immune system it may induce changes in behavior and the development of depression.